

## ⑪ 公表特許公報 (A)

平5-503107

⑫公表 平成5年(1993)5月27日

⑬Int. Cl.<sup>5</sup>  
A 61 K 49/00  
C 07 D 257/02識別記号  
C  
C 8415-4C  
7019-4C審査請求 未請求  
予備審査請求 未請求  
部門(区分) 3 (2)

(全 13 頁)

## ⑭発明の名称 新規磁気共鳴造影剤

⑮特 願 平3-517858  
⑯出 願 平3(1991)9月10日⑭翻訳文提出日 平4(1992)5月13日  
⑮国際出願 PCT/US91/06531  
⑯国際公開番号 WO92/04919  
⑰国際公開日 平4(1992)4月2日

優先権主張 ⑭1990年9月13日 ⑮米国(US) ⑯581,861

⑭発明者 ラジャゴバラン, ラガヴァン アメリカ合衆国, 63043 ミズーリ州、メリーランド・ハイツ、ピニソン・コート 1301

⑭発明者 ヴアンデリップ, ドナルド・アール アメリカ合衆国, 63367 ミズーリ州、レイク・セント・ルイス、オーベルニュ ナンバー 8

⑭出願人 マリンクロッド・メディカル・インコーポレイテッド アメリカ合衆国, 63134 ミズーリ州、セント・ルイス、マクダネル・ブルーバード 675、ビーオーポツクス 5840

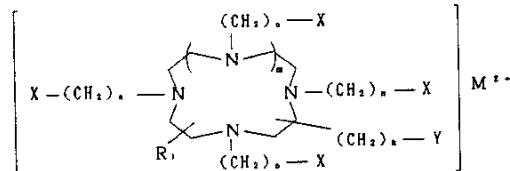
⑭代理人 弁理士 田澤 博昭 外2名

⑮指定国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C A, C H(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域特許), F R(広域特許), G B(広域特許), G R(広域特許), I T(広域特許), J P, L U(広域特許), N L(広域特許), S E(広域特許)

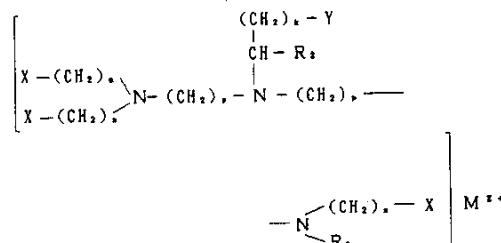
清書(内容に変更なし)  
請求の範囲

1. 原子番号21-29, 42-44, 58-70の常磁性金属イオン類と適切な錯化剤との両性イオン錯体類で、前記金属イオンおよび前記錯化剤によって供与されるプラスおよびマイナスの電荷の総数が等しいような両性イオン錯体類。

2. 下記の環状構造式1:



または、直鎖構造式2:



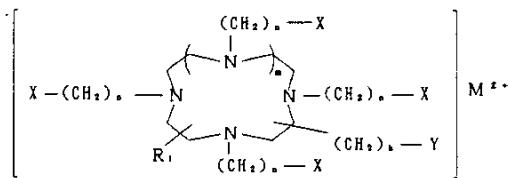
(式中、R<sub>1</sub>は、水素、アルキル、アシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアル

コキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される; R<sub>2</sub>は、水素、アルキル、アシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される; R<sub>3</sub>は、R<sub>2</sub>と同一または異なる(てもよく、または、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-Xである)ともできる; Xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオン基である; γは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオン基である; M<sup>2+</sup>は、2+, 3+または4+の原子価zを有する元素の常磁性イオンである; nは、1乃至6の範囲である; mは、0乃至2の範囲である; kは、0乃至10の範囲である; およびpは、2乃至5の範囲である)からなる両性イオン錯体。

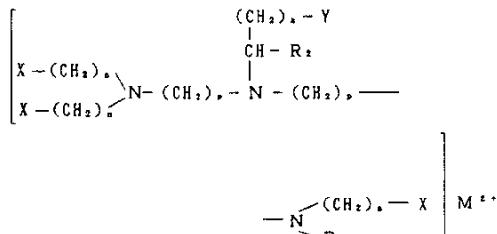
3. 前記常磁性イオンが、Gd<sup>3+</sup>, Dy<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, およびMn<sup>2+</sup>であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の両性イオン錯体。

4. 前記常磁性イオンが、Gd<sup>3+</sup>, Dy<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, およびMn<sup>2+</sup>であることを特徴とする請求の範囲第2項に記載の両性イオン錯体。

5. 原子番号21-29, 42-44, または58-70の常磁性イオン類の両性イオン錯体で環状構造式1:



または、直鎖構造式 2、



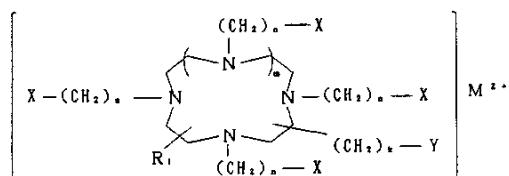
(式中、R<sub>2</sub> は、水素、アルキル、アシリル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシリルアミノアルキルからなる群から選択される；R<sub>3</sub> は、水素、アルキル、アシリル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシリルアミノアルキルからなる群から選択される；R<sub>4</sub> は、R<sub>2</sub> と同一または異なっていてもよく、または、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X であることもできる；X は、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン

酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオン基である；y は、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオン基である；M<sup>z+</sup> は、2+、3+ または 4+ の原子価 z を有する元素の常磁性イオンである；n は、1 乃至 6 の範囲である；m は、0 乃至 2 の範囲である；k は、0 乃至 10 の範囲である；および p は、2 乃至 5 の範囲である) を有する両性イオン錯体の MR I 有効量および製剤学的に許容可能な担体からなる温血動物への投与に適した診断用組成物。

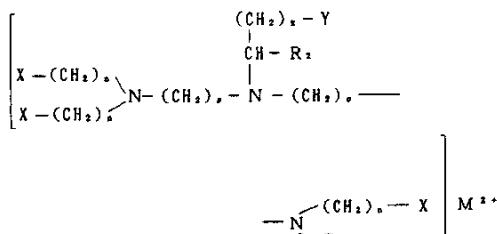
6. 前記常磁性イオンが、Gd<sup>3+</sup>、Dy<sup>3+</sup>、Fe<sup>3+</sup>、および Mn<sup>2+</sup> であることを特徴とする請求の範囲第 5 項に記載の診断用組成物。

7. 前記担体およびキレート化常磁性イオン類によって供与されるプラスおよびマイナスの電荷の総数が等しいことを特徴とする請求の範囲第 5 項に記載の温血動物への投与に適した診断用組成物。

8. 原子番号 21-29、42-44、または 58-70 の常磁性イオン類の両性イオン錯体で環状構造式 1、



または、直鎖構造式 2、



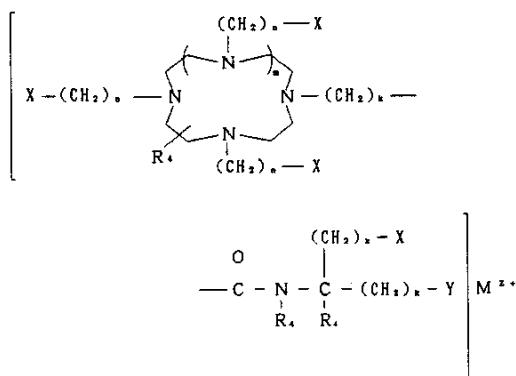
(式中、R<sub>2</sub> は、水素、アルキル、アシリル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシリルアミノアルキルからなる群から選択される；R<sub>3</sub> は、水素、アルキル、アシリル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシリルアミノアルキルからなる群から選択される；R<sub>4</sub> は、R<sub>2</sub> と同一または異なっていてもよく、または、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X であることもできる；X は、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン

酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオン基である；y は、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオン基である；M<sup>z+</sup> は、2+、3+ または 4+ の原子価 z を有する元素の常磁性イオンである；n は、1 乃至 6 の範囲である；m は、0 乃至 2 の範囲である；k は、0 乃至 10 の範囲である；および p は、2 乃至 5 の範囲である) を有する両性イオン錯体の MR I 有効量および製剤学的に許容可能な担体を温血動物へ投与すること、および次に前記動物を MR I 手技に供すること、それによって少なくとも前記温血動物の 1 部分を造影することからなる MR I 診断手技実施方法。

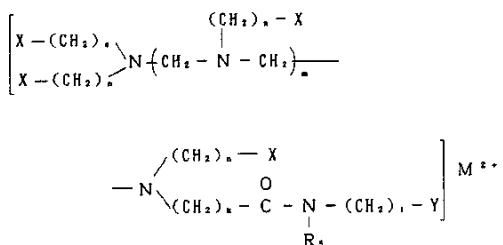
9. 前記常磁性イオンが、Gd<sup>3+</sup>、Dy<sup>3+</sup>、Fe<sup>3+</sup>、および Mn<sup>2+</sup> であることを特徴とする請求の範囲第 8 項に記載の MR I 診断手技実施方法。

10. 前記担体およびキレート化常磁性イオン類によって供与されるプラスおよびマイナスの電荷の総数が等しいことを特徴とする請求の範囲第 8 項に記載の MR I 診断手技実施方法。

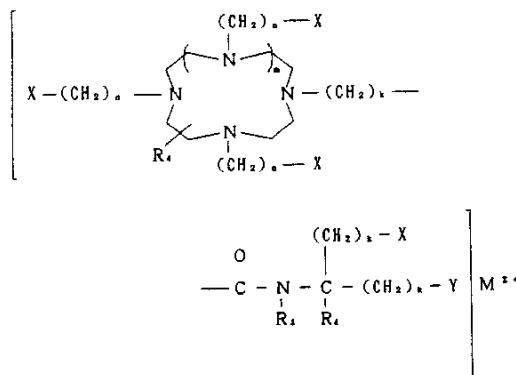
11. 下記の環状構造式 3：



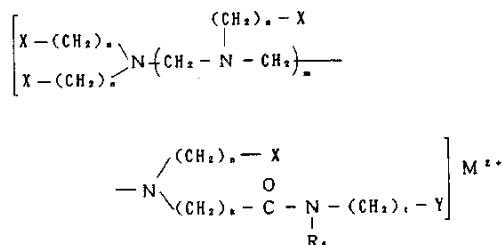
または、直鎖式構造式 4、



〔式中、R<sub>4</sub>基類は、同一または異なっていてもよく、  
水素、アルキル、アリル、アシル、モノまたはポリーヒ  
ドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアル



または、直鎖構造式 4、



〔式中、R<sub>4</sub>基類は、同一または異なっていてもよく、  
水素、アルキル、アリル、アシル、モノーまたはポリー<sup>ヒ</sup>  
ドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシア

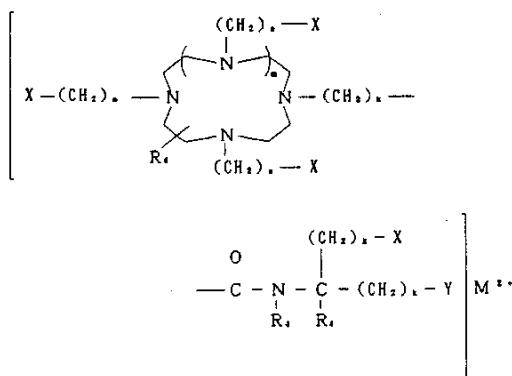
ルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；R<sub>4</sub>は、水素、アルキル、アリル、アシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；Xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオン基である；Yは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオンである；M<sup>z+</sup>は、2+、3+または4+の原子価zを有する元素の常磁性イオンである；nは、1乃至6の範囲である；mは、0乃至2の範囲である；kは、0乃至10である；およびtは、2乃至10の範囲である〕からなる両性イオン錯体。

12. 前記常磁性イオンが、Gd<sup>3+</sup>、Dy<sup>3+</sup>、Fe<sup>3+</sup>、およびMn<sup>2+</sup>であることを特徴とする請求の範囲第11項に記載の両性イオン錯体。

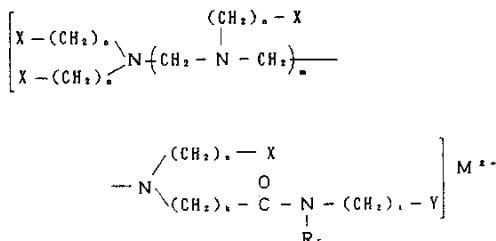
13. 原子番号21-29、42-44、または58-70の常磁性イオン類の両性イオン錯体で環状構造式3、

ルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；R<sub>4</sub>は、水素、アルキル、アリル、アシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；Xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオンである；Yは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオンである；M<sup>z+</sup>は、2+、3+または4+の原子価zを有する元素の常磁性イオンである；nは、1乃至6の範囲である；mは、0乃至2の範囲である；kは、0乃至10である；およびtは、2乃至10の範囲である〕からなる両性イオン錯体のMR-I有効量および製剤学的に許容可能な担体からなる温血動物への投与に適した診断用組成物。

14. 原子番号21-29、42-44、または58-70の常磁性イオン類の両性イオン錯体で環状構造式3、



または、直鎖構造式 4、

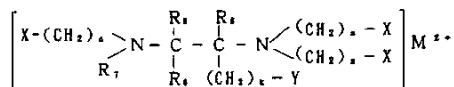


(式中、R<sub>4</sub> 基類は、同一または異なるてもよく、水素、アルキル、アリル、アシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；Xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リシン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオンである；Yは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオンである；nは、1乃至6の範囲である；kは、0乃至10の範囲である；R<sub>5</sub>は、水素、アルキル、アリル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、アシルアミノアルキル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Xからなる群から選択される)からなる両性イオン錯体。

(式中、R<sub>4</sub> 基類は、同一または異なるてもよく、水素、アルキル、アリル、アシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；Xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リシン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオンである；Yは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオンである；nは、1乃至6の範囲である；kは、0乃至10の範囲である；R<sub>5</sub>は、水素、アルキル、アリル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、アシルアミノアルキル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Xからなる群から選択される)からなる両性イオン錯体。

17. 前記常磁性イオンが、Gd<sup>3+</sup>, Dy<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, およびMn<sup>2+</sup>であることを特徴とする請求の範囲第16項に記載の両性イオン錯体。

18. 原子番号21-29, 42-44, または58-70の常磁性イオン類の両性イオン錯体で開放鎖構造式5、

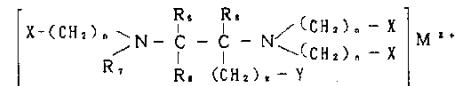


(式中、R<sub>5</sub> 基類は、同一または異なるてもよく、

選択される；R<sub>5</sub>は、水素、アルキル、アリル、アシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；Xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リシン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオンである；Yは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオンである；M<sup>z+</sup>は、2+, 3+または4+の原子価zを有する元素の常磁性イオンである；nは、1乃至6の範囲である；mは、0乃至2の範囲である；kは、0乃至10である；およびtは、2乃至10の範囲である)を有する両性イオン錯体のMR I 有効量および製剤学的に許容可能な担体を温血動物へ投与すること、および次に前記動物をMR I 手技に供すること、それによって少なくとも前記温血動物の1部分を造影することからなるMR I 診断手技実施方法。

15. 前記常磁性イオンが、Gd<sup>3+</sup>, Dy<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, およびMn<sup>2+</sup>であることを特徴とする請求の範囲第14項に記載のMR I 診断用手技実施方法。

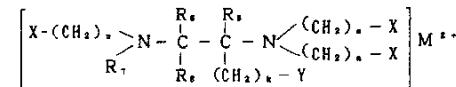
16. 下記の開放鎖構造式5、



水素、アルキル、アリル、アシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される；Xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リシン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオンである；Yは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオンである；nは、1乃至6の範囲である；kは、0乃至10の範囲である；およびR<sub>5</sub>は、水素、アルキル、アリル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、アシルアミノアルキル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Xからなる群から選択される)を有する両性イオン錯体のMR I 有効量および製剤学的に許容可能な担体からなる温血動物への投与に適した診断用組成物。

19. 前記常磁性イオンが、Gd<sup>3+</sup>, Dy<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, およびMn<sup>2+</sup>であることを特徴とする請求の範囲第18項に記載の診断用組成物。

20. 原子番号21-29, 42-44, または58-70の常磁性イオン類の両性イオン錯体で開放鎖構造式5、



新書(内容に変更なし)

明細書

新規磁気共鳴造影剤

## 発明の背景

本発明は、磁気共鳴映像(MRI)造影剤および、さらに詳細には、MRI増強のための方法および組成物類に関する。

最近開発されたMRI技術では、磁場およびラジオ周波数放射線を用い、ある原子核を検出することが含まれている。柔組織微細構造を極めて良好に分解し体器官解剖構造の断面ディスプレイを提供する点において、それは、いくつかの点では、X線コンピュータ断層撮影(CT)に類似している。作成されたイメージは、現在使用されているように、器官および組織中におけるプロトン密度分布および/またはそれらの緩和時間のマップを構成する。MRI技術では電離放射線使用を回避しているので、非侵襲性であることが利点である。

MRI現象は1945年に発見されたが、Lauterburの最初の示唆(ネーチャー(Nature), 242, 190-191(1973))の結果、最近になって初めて体内部構造のマッピング手段として応用されるようになった。使用される磁場およびラジオ周波数場に関連したいかなる公知の障害も基本的に欠如しているので感受性の個体に対して繰り返してスキャンすることができるようになっている。標準的スキャン平面に加えて(輪、冠状断および矢状断)、斜台

(式中、R<sub>1</sub>基類は、同一または異なるてもよく、水素、アルキル、アリル、アシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、およびアシルアミノアルキルからなる群から選択される; xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオンである; yは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオンである; nは、1乃至6の範囲である; kは、0乃至10の範囲である; およびR<sub>2</sub>は、水素、アルキル、アリル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシル、モノーまたはポリーヒドロキシアルキル、モノーまたはポリーアルコキシアルキル、アシルアミノアルキル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-Xからなる群から選択される)を有する両性イオン錯体のMRI有効量および製剤学的に許容可能な担体を温血動物へ投与すること、および次に前記動物をMRI手技に供すること、それによって少なくとも前記温血動物の1部分を造影することからなるMRI診断手技実施方法。

21. 前記常磁性イオンが、Gd<sup>3+</sup>、Dy<sup>3+</sup>、Fe<sup>3+</sup>、およびMn<sup>2+</sup>であることを特徴とする請求の範囲第20項に記載のMRI診断用手技実施方法。

平行スキャン平面も同様に選択できる。

MRI実験において、試料中の検討核(例 プロトン)を高度に均一な磁場において適当なラジオ周波数(RF)エネルギーで照射する。これらの核が緩和するに伴い、核はその後鮮明な共鳴周波数のRFを放出する。核の共鳴周波数は、かけた磁場に依存する。

公知の原理によれば、適切なスピント有する核は、磁場をかけて(例、一般にガウス単位またはテラス(10<sup>4</sup>ガウス)単位で示される)配置されると、その磁場の方向に配列する。プロトンの場合、これらの核は1テラスの磁場強度で42.6MHzのある周波数で歳差運動を行う。この周波数では、放射線のRFパルスがこの核を励起し、磁場方向外部に正味の磁化を傾斜させると見なすことができ、この回転の度合いはパルス継続時間とエネルギーによって決定される。RFパルス後、核は“緩和”すなわち、磁場と平衡に戻り、共鳴周波数の放射線を放出する。放出された放射線の崩壊は、2種の緩和時間、すなわち、外部からかけられた磁場方向と平衡に戻るまでに核が要した時間であるスピニースピンの当初干涉性であった歳差運動の消失に関連したスピニースピン緩和時間T<sub>1</sub>と、それぞのプロトンスピンの当初干渉性であった歳差運動の消失に関連したスピニースピン緩和時間T<sub>2</sub>を特徴とする。こうした緩和時間は、異なる種の動物中において種々の体液、器官および組織について確立されている。

MRIにおいては、スキャン平面とスライス厚を選択できる。この選択によって、高品質の横断、冠状断および矢状断像が直接得られる。MRI設備に全く動作性の部分がないことで、高い信頼性が得られるようになる。CTではX線減衰係数単独で造影コントラストが決定されるのに対して、MRI信号には少なくとも5種の異なる変数(T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、プロトン密度、パルスシークエンスおよびフロー)が関与することができるという事実と照らし合わせて、MRIは、組織特徴を選択的に調べるためににはCTよりも高い能力を有していると考えられている。たとえば、組織中のT<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>緩和値は新生物摘出組織試料中で宿主組織に比べて係数約2(2)だけ一般に長いことが示されている(Damadian, サイエンス(Science), 171, 1151(1971))。

MRIは、器官および/または組織間の微細な物理化学的差に対するその感受性の故に、異なる組織型を識別することができ、かつ、組織の電子密度差に対してのみ感受性であるX線またはCTによっては検出できない物理化学的変化を誘発する疾患を検出することができると確信されている。

上記にも述べたように、主なイメージングパラメータの2つが緩和時間T<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>である。プロトン(または他の適切な核)について、これらの緩和時間は、核の環境(例 粘度、温度等)によって影響を受ける。こ

## 特表平5-503107 (6)

これらの2種の緩和時間現象は、基本的に、最初に付与されたラジオ周波数エネルギーが周辺環境に伝達されるメカニズムである。このエネルギー消失すなわち緩和の速度は、常磁性である他の核によって影響を受けることができる。これらの常磁性核を取り込んだ化合物は、周辺プロトンのT<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>値を実質的に変化させることができる。ある与えられた化合物の常磁性効果の程度は、それが存在する内部の環境の関数である。

一般に、原子番号21から29、42から44および58から70までの常磁性で2価または3価のイオン類は、MRI像コントラスト剤として有効であることがわかっている。このようなイオン類として適切なものとして、クロム(III)、マンガン(II)、マンガン(III)、鉄(II)、鉄(III)、コバルト(II)、ニッケル(II)、銅(II)、プラセオジミウム(III)、ネオジミウム(III)、サマリウム(III)およびイッテルビウム(III)が挙げられる。それらの極めて強い磁気モーメントの故に、ガドリニウム(III)、テルビウム(III)、ジスプロシウム(III)、ホルミウム(III)およびエルビウム(III)が好適である。ガドリニウム(III)イオン類は、MRIコントラスト剤として特に好適である。

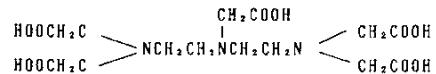
前記2価または3価の常磁性イオン類が、通常、有機錯化剤との錯体の形態で投与されている。このような錯体類は、前記の常磁性イオン類を可溶性、無毒の形態で

ことが見いだされた。

これらの錯体類は、生理的水性体液中で実質的に解離しない。DTPAとのガドリニウム錯体は正味の電荷-2を有し、一方、EDTAおよびDOTAのガドリニウム錯体は正味の電荷-1を有しており、両者は、一般に可溶性塩として投与される。このような塩類として典型的なものは、ナトリウムおよびN-メチルグルカミン塩類である。このような塩類を投与することには、ある不利な点もある。これらの塩類はインビボ(*in vivo*)イオン濃度を上昇させ、そして浸透圧を局所的に乱し、それによって、次に、浮腫および他の望ましくない反応が起きることがある。

上記の不利な点を回避するかまたは最小とした新規イオン性かつ中性の常磁性金属イオン錯体類を設計するために、努力した。この目的は、一般に、錯化剤の1個以上の遊離カルボン酸基を中性のイオン化不可能な基に置換することによって達成された。たとえば、S.C.Quayは、米国特許第4,687,658号および4,687,659号において、DTPA錯体類のアルキルエステルおよびアルキルアミド誘導体類をそれぞれ開示している。同様に、公開されたDeanらの米国特許第4,826,673号は、DTPAのモノーおよびポリヒドロキシアルキルアミド誘導体および常磁性イオン類の錯化剤としてのそれらの用途を開示している。また、それは、生成した金属錯体中のプラスおよび

提供し、かつ、造影手技後、体からのそれらの速やかな排泄を促進する。Griesら、米国特許第4,647,447号は、従来のアミノカルボン酸錯化剤との種々の常磁性イオン類との錯体類を開示している。Griesらが開示した好適な錯体は、ジエチレントリアミン五酢酸("DTPA")とのガドリニウム(III)錯体である。この錯体は、式:

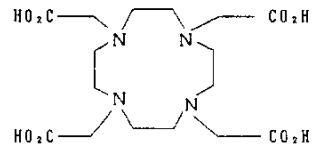


によって表すことができる。

ガドリニウム(III)のような常磁性イオン類は、DTPA、式:



によって表されるエチレンジアミン四酢酸("EDTA")、および式:



によって表されるテトラアザシクロドデカシ-N,N',N",N'"("DOTA")と強固な錯体類を形成す

マイナス電荷の総計がゼロとなるように前記錯化剤に有機陽イオン類を共有結合で付着させることによって、達成できる。

前記錯化剤中における付加的置換基類の性質は、組織特異性に対して重要なインパクトを有することがある。親水性錯体類は間質体液中に濃縮される傾向があり、一方、親油性錯体類は細胞と会合する傾向がある。したがって、親水性の差によって、本化合物類のいろいろな応用が生ずることになる。たとえば、Weinmannら、AJR, 142, 679(1984年3月)およびBraschら、AJR, 142, 625(1984年3月)参照。

したがって、MRI造影剤として使用するため常磁性イオン類の新規でかつ構造上多岐にわたるイオン性かつ中性の錯体類が引き続いて必要とされている。さらに、緩和性および浸透性に優れた高度に安定な錯体類を開発することが当該技術で必要とされている。

### 好適実施例

本発明によると、構造式1-5の化合物は磁気共鳴映像(MRI)剤としての使用に適すると考えられる。これらの製剤は下記の実施例で説明される多段階法によってつくられ、たとえば心拍動記録法、冠動脈造影法、大動脈造影法、脳-末梢血管造影法、関節造影法、静脈性腎孟造影法、及び尿路造影法などの種々のX線撮影法に用いられる。さらに本発明により、前述の本発明の組成物

特表平5-503107 (7)

を磁気共鳴映像剤として、薬物学的に容認される担体と共に含む医薬組成物がつくられる。

こうしてつくられた医薬組成物は、本発明の化合物の有効量及び薬物学的に容認される担体及びこの方法に適した賦形剤を、温血動物に経口的又は非経口的に投与し、その後その温血動物でMRI法を行い、それによってその温血動物の体の少なくとも一部を画像化することから成るMRI診断法実施法に用いられる。このような溶液は、薬物学的に容認される緩衝剤及び、任意に、塩化ナトリウムのような電解質も含むことができる。好都合なことに、この組成物はさらに生理的に容認される無毒性カチオンをグルコン酸塩、塩化物又はその他の適切な有機一又は無機塩-キレート／リガンドとの適切な溶解性錯化合物を含む一の形で含むことによって、安全性を高めることができる。このような生理的に容認される無毒性カチオンとしてはカルシウムイオン、マグネシウムイオン、銅イオン、亜鉛イオンなどがあり、それらの混合物も含まれる。カルシウムイオンが好適である。

薬物学的に容認される担体としては、注射に適したものの、例えばトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（及びその塩）、ホスフェート、クエン酸塩、重炭酸塩などの緩衝水溶液、注射用滅菌水、生理的食塩水、及び正常血漿カチオン、Ca, Na, K, Mgなどの塩化物及び／又は重炭酸塩を含む平衡イオン溶液がある。その他

食物/kg患者体重の範囲である。

本発明の新規のMR-I造影剤は所望の特徴をもつ特異な組み合わせをもっている。化合物は生理的液に高い溶解性を示す。この高い溶解性は濃溶液の調製を可能にし、それによって、投与必要量を少なくすることができる。化合物の双性イオン特性もこの診断用組成物の浸透性を低下させ、それによって不都合な浮腫及びその他の副作用を阻止する。

本発明の診断用組成物は一般の方法で用いられる。適性な可視化を得るのに十分な量の組成物を温血動物に全身的に投与するか、画像化すべき器官又は組織に局所的に投与し、それからその動物を適切なM.R.I.機械で走査する。本発明の双性イオン化合物は、動物生体内にこの化合物が約2ないし3時間留まるように投与される；ただし通常はこれより短い、及びこれより長い滞留時間が容認される。組成物はこれらの方によって得られる磁気共鳴映像を高めることが判明した。

本発明は、制限的でない下記の実施例によってさらに詳細に説明される。

### 实施例 1

### アミノベンチル-EDTA (6) の製法

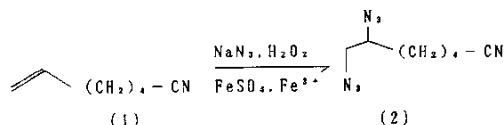
### A. 5, 6-ジアジド-1-シアノヘキサン(2)の製法

の緩衝溶液でレミントン (Remington)著、『調剤の実際 (Practice of Pharmacy)』第11版、例えば、170ページに記載されている。担体は、キレート剤、例えば少量のエチレンジアミン四酢酸、カルシウム二ナトリウム塩、又はその他の薬物学的に容認されるキレート剤を含むことができる。

非経口的組成物は直接注射してもよいし、多量の非経口的組成物と混せて全身投与することもできる。

経口投与のための処方は、当業者には公知のように種々様々である。概してこのような処方は、有効量の常磁性イオン錯化合物を水溶液又は懸濁液の形で含む液体である。このような経口的組成物は、任意に緩衝剤、表面活性剤、チキソトロープ剤などを含む。経口投与のための組成物は芳香剤及び、器官感覚受容性を高めるためのその他の成分を含むこともできる。

この診断用組成物は、磁気共鳴映像を所望通り高めるための有効量が投与される。このような量は、使用する特殊な双性イオン化合物によって、映像法を受ける器官又は組織、使用するMR装置などによって広く変動する。概して、非経口投与量は双性イオン化合物約0.01ないし約1.0MMol/kg患者体重の範囲である。好適非経口投与量は双性イオン化合物0.05ないし約0.5MMol/kg患者体重の範囲である。経口投与量は概して約0.5ないし約1.0MMol/kg、より好適には約1.0ないし約20MMol双性イオン化



固体  $\text{NaN}_3$  (0.8 g, 0.12 mol) を水 30 ml に溶解し、1 リットル三瓶颈コルベンに入れ、それから希釈の目的で  $\text{CH}_3\text{OH}$  40 ml を加えた。希釈した溶液を氷浴中に置き、0 °C に冷やした。

その後その希釈した溶液に生の 6-シアノ-1-ヘキセン (4.38 g, 0.04 mol) を加え、それから  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  (0.8 g, 0.002 mol) を加えた。混合物を再び 0 ℃ に冷やした。

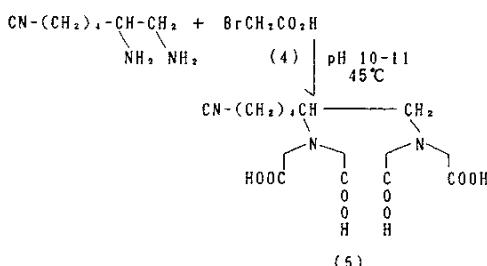
固体  $\text{FeSO}_4$  (24 g、0.08 mol) を水 75 ml に溶解し、別のポートに入れた。氷冷した  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%) も別の付加的ポートに入れて冷蔵庫に保存した。

希釈した溶液に、 $\text{FeSO}_4$  溶液約 5 mL 部分を加え、その間溶液の温度を約 0 °C に保ちながらその過酸化物を滴下した。 $\text{FeSO}_4$  溶液及び過酸化物の添加が完了した後、反応混合物を約 15 分間攪拌した。その結果、TLC によって出発材料の完全な消失が証明された。

その後反応混合物を水200mlで希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、100ml部分で1回抽出した。

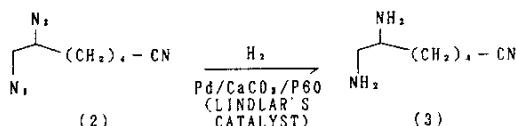
有機層を水で洗い、乾燥し、蒸発すると、5、6-ジアセドーニシアノヘキサンが得られた。(5.3g; 収率

特表平5-503107 (8)



68%); これはできるだけ直ぐに用いられた、というの  
はジアジドは一晩放置すると発色するからである。

B. 6, 7-ジアミノヘプタンニトリル (3) の製法



$\text{CH}_3\text{OH}$ (50ml)中、5, 6-ジアジドー1-シアノヘキサン(5.2g, 0.026mol)の溶液をリンドラー触媒(7g)上で30ボンド(13.5kg)の圧力で、約12時間水素化した。

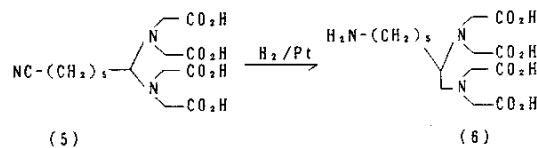
溶液をセライトを通して滤過し、新鮮なリンドラー触媒4gを加えた。それからその溶液を30ボンドの圧力で約12時間水素化した。

溶媒を蒸発させ、残留物を減圧で100-110°Cで(Kruegerohr)蒸留すると、6, 7-ジアミノヘプタンニトリルが無色油として得られた(2g、収率48%)。IRは、-CN基の損失がないことを示した。

C. 6, 7-[(N, N, N', N')-テトラカルボキシメチルアミノ]ヘプタンニトリル (5) の製法

ル(100ml)で処理した。沈殿物をブナーロートを通して滤過し、乾燥し、無色固体( $\text{m.p.} 275-280^\circ\text{C}$ )2gを得た(収率50%)。核磁気共鳴(NMR)スペクトル及び元素分析共に、構造と一致した。

D. アオノベンチル-EDTA (6) の製法



固体6, 7-[(N, N, N', N')-テトラカルボキシメチルアミノ]ヘプタンニトリル(1.5g,  $4 \times 10^{-3}$ mol)を $\text{CH}_3\text{CD}_3\text{H}$ に溶解し、3気圧(45psi [3.16kg/cm<sup>2</sup>])で24時間水素化した。

その溶液からPtO<sub>2</sub>触媒(400mg)を滤別し、滤液を蒸発乾固した。

粗物質をイオン交換樹脂(BIOPRAD-ホルメート型、AG1×8, 200-400メッシュ)によって精製すると、純化合物610mgが得られた。

実施例Ⅱ

アミノベンチル-EDTAのガドリニウム錯化合物(7)の製法

水(5ml)中リガンド(0.5g)と酸化ガドリニウム(0.22g)の混合物を65-70°Cに20時間加熱した。IN

水1ml中プロム酢酸(5.9g, 0.0423mol)の溶液に、 $\text{NaOH}$ 溶液( $\text{H}_2\text{O}$  17ml中3.4g)を加えて、pHを約7又は7.5に調節した。

それから生の6, 7-ジアミノヘプタンニトリル(1.4g, 0.01mol)を一度に加え、混合物を45°Cに加熱した。上記のように調製した $\text{NaOH}$ 溶液でpHを10と11の間に保持した。

pHは約3時間で安定し始めた。上記のように調製した残る $\text{NaOH}$ 溶液を混合物に加え、室温(25°C)で2時間搅拌した。

滤液を蒸発乾固し、残留物を水20mlとメタノール100mlに溶解した。

その溶液をBIOPRADイオン交換樹脂(ホルメート型)で処理し、臭化物イオンを除去した。

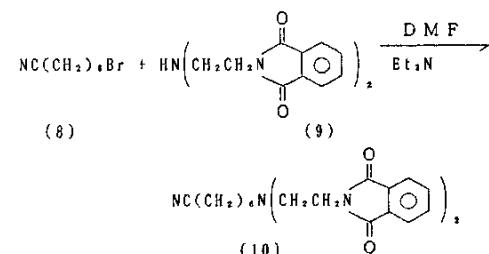
その溶液を滤過及び蒸発した後、残留物を熱メタノ-

$\text{NaOH}$ でpHを7.0に調節し、淡黄色溶液をチャコール(1g)で処理し、滤過した。滤液をゆっくりと蒸発させると白色固体が得られた。

実施例Ⅲ

[(7-アミノヘプチル)イミノ]ビスエチレンニトリロ四酢酸(14)の製法

A. (6-シアノヘキシル)ビス(2-フタリミドエチル)アミン(10)の製法



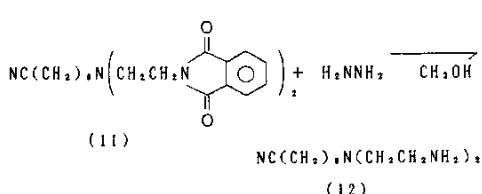
DMF(120ml)中、6-ブロモヘキシルシアノイド(1)(13.88g, 0.073mol)、ビス(2-フタリミドエチル)アミン(2)(26.52g, 0.073mol)、及びトリエチルアミン(7.37g, 0.073mol)の混合物を100°Cで20時間加熱した。

冷却後、生成した沈殿を滤過して除去し、滤液を水(1000ml)中に注いだ。水溶液をジクロロメタン(3×200ml)で抽出し、合一した有機エキスをブラインで洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥した。減圧下で溶媒を除去すると、粗生

成物 (10) が得られた：これをシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにかけた（ヘキサン-30%酢酸エチル/ヘキサン勾配溶出）。不純フラクションを再クロマトグラフィーにかけると、(10) が合計14.1g (41%)、油として得られた。

生成物はTLCで単一のスポットであることが証明され、IR及びNMRスペクトルは指定された構造 (10) と一致した。

B. (6-シアノヘキシル)ビス(2-アミノエチル)アミン (12) の製法



アミン (3) (13.8g, 0.029mol) 及びヒドラジン (2.15g, 0.067mol) のメタノール (150ml) 溶液を1.5時間還流し、一晩放置した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を水 (200ml) に取り、HClでpH 2にした。

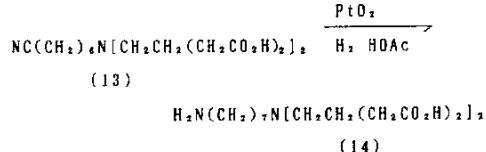
沈殿を濾過して除去し、滤液を固体NaOHで塩基性にする。溶液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンで抽出した (4 × 50ml)。

合一した有機抽出液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、減圧下で蒸

酸)、合計4.3g (55%) の四酸 (5) が得られた。

生成物はTLC上に単一のスポットして証明された（エタノール、7% aq NH<sub>3</sub> 4:1、シリカブレート）。カーボンNMRスペクトル (c-176) は指定された構造 (5) と一致した。

D. ((7-アミノヘプチル)イミノ)ビス(エチレンニトリロ)四酸 (6) の製法



ニトリル (5) (0.85g, 0.0019mol) の酢酸 (50ml) 溶液を酸化白金 (0.15g) で処理し、45psi (3.16kg/cm<sup>2</sup>) で一晩水素化した。

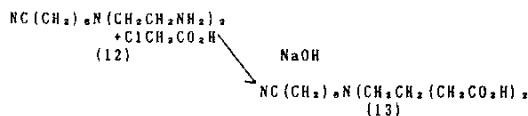
それからセライトを通して濾過することによって触媒を除去し、フィルターパッドを水で洗った。

溶媒を減圧下で除去すると粗生成物が得られ、それを Bio-Rad Ag 1 × 8 イオン交換樹脂ホルメート型でクロマトグラフィーにかけた。水で溶出すると純粋な (6) が得られた (0.70g, 82%)。生成物はTLC上で単一のスポットとしてあらわれた。プロトン及びカーボンNMRスペクトルは構造 (6) と一致した。

発させた。残留物を Kugelrohr 蒸留すると純粋な (4) が、0.07mmHgにおいて120-140°C (ボット温度) の間で集まる無色透明な液体 (4.1g, 67%) として得られた。

IR及びNMRスペクトルは指定された構造と一致した。

C. [(6-シアノヘキシル)イミノ]ビス(エチレンニトリロ)四酸 (5) の製法



クロル酢酸 (7.0g, 0.074mol) の水 (20ml) 溶液を必要量の水酸化ナトリウム (5.92g, 0.148mol) 水 (30ml) 溶液の添加によって中和した。

ジアミン (4) (3.72g, 0.0175mol) を加え、溶液を45°Cで7時間加熱した。この時間中、残るNaOH溶液の添加によって溶液のpHを10-11の間に保持した。

室温で2日間攪拌後、濃HClを加えてpHを7にし、減圧下で溶媒を除去した。残留物を熱メタノール (300ml) に取り、濾過した。

減圧下でメタノールを除去すると、粗四酸 (5) が得られた。この物質を2グラム パッチで、Bio-Rad Ag 1 × 8 イオン交換樹脂ホルメート型の2 × 30cmカラムでクロマトグラフィーにかけると (勾配溶出、0-1M 鹽

実施例IV

A. 1-((6-アミノ-6-カルボキシヘキシル)カルバモイルメチル-1,4,7,10-テトラアザ-4,7,10トリス(カルボキシメチル)シクロドデカジ(15)の製法

DOTA (15) のリジン誘導体を、Biochem. Biophys. Res. Commun. 1977, 77, 581に記載の Krejcarrck 及び Tucker の方法をわずか変えた方法を用いて合成した。

一般的の合成としては、遊離酸型DOTA (0.17g, 0.29g) 及びトリエチルアミン (1.15mmol) の混合物 (澄明液) を室温に冷し、イソブチルクロロホルム (0.29mmol) を滴下し、その後過剰量 (2.97mmol) の 6-アミノ-2-(N-ベンジルオキシカルボキシル)アミノカプロン酸を加えた。

カルボベンジルオキシ基 (CBZ) を触媒的水素化によって除去する。

生成した混合物を30分間攪拌し、それから濾過する。存在するDMSOを減圧下で留去する。

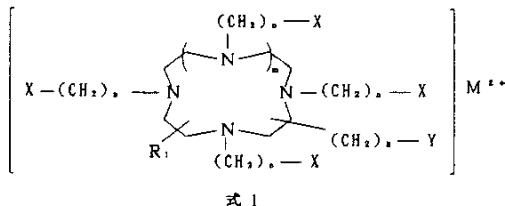
上記を考慮すれば、本発明のいくつかの目的は達せられる。

上記化合物及び方法には、本発明の範囲を逸脱するところなく種々の変更が加えることができるから、上記説明に含まれる又は添付の図に示される事柄はすべて例証的であって、制限的ではないことは当然である。

## 要 約 書

本発明は、新規錯化剤および常磁性イオン類と錯化剤の錯体類を提供する。結果として生成した金属錯体類は正味の電荷ゼロを有し、“両性イオン錯体類”といわれる。この両性イオン錯体類は、好適には、適切な錯化剤と原子番号21-29, 42-44, 58-70の常磁性金属イオン類であり、前記金属イオンおよび前記錯化剤によって供与されたプラスおよびマイナスの電荷の総数が等しいようになっている。このような錯体類は、下記の式によつて示すことができる。

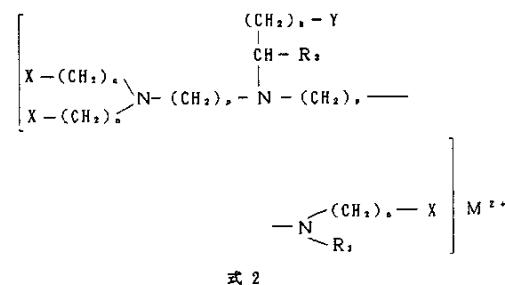
環状構造を有する両性イオン錯体は、式1：



(式中、R<sub>1</sub>は、水素、たとえばメチルまたはエチル(親油性を低下させるためにメチルが好適である)のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロビル(水溶性を増加させるためジヒドロキシプロビルが好適である)のようなモノーま

たはポリーヒドロキシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル(親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である)のようなモノーまたはポリーアルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロブリオニル(proprionyl)アミノメチルのようなアシルアミノアルキルからなる群から選択される；nは、1乃至6の範囲であるが、最も好適には1である；mは、0乃至2の範囲であるが、最も好適には0または1である；kは、0乃至10の範囲であるが最も好適には1である；M<sup>z+</sup>は、2+, 3+または4+の原子価zを有する元素の常磁性イオンである；xは、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、リン酸、ハイドロゲンホスホネート、およびハイドロゲンホスフェートからなる群から選択される陰イオン基である；およびyは、アンモニウム、ホスホニウム、およびスルホニウムからなる群から選択される陽イオン基である)によって例示される。x, yおよびzの上記に規定されたそれぞれの電荷は、常磁性金属錯体中におけるそれらの総電荷量が常にゼロであるように選択される。たとえば、もし前記の常磁性金属がガドリニウムであり、xがカルボン酸陰イオンであり、yがアンモニウム陽イオンであれば、その場合、前記両性イオン錯体は、z=3+, (4) x=-4, y=1+を有し、正味の全体の電荷はゼロとなるであろう。

開放鎖構造を有する別の両性イオン錯体は式2：

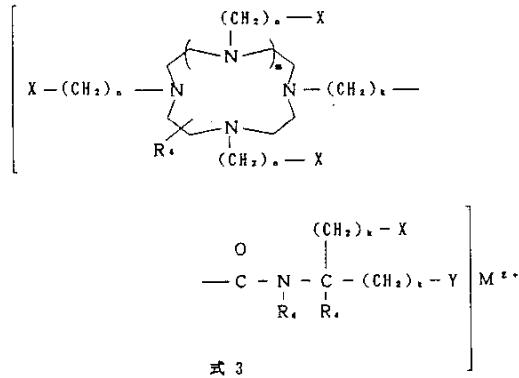


(式中、R<sub>1</sub>は、水素、たとえばメチルまたはエチル(親油性を低下させるためにメチルが好適である)のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロビル(水溶性を増加させるためジヒドロキシプロビルが好適である)のようなモノーまたはポリーヒドロキシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル(親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である)のようなモノーまたはポリーアルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロブリオニル(proprionyl)アミノメチルのようなアシルアミノアルキルからなる群から選択される；xは、上記の式1に記載と同様である；yは、上記の式1に記載と同様である；nは、上記の式1に記載と同様である；およびp群類は、同一または異なっ

ていてもよく、2乃至5の範囲であるが、最も好適には2である；R<sub>1</sub>は、水素、たとえばメチルまたはエチル(親油性を低下させるためにメチルが好適である)のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロビル(水溶性を増加させるためジヒドロキシプロビルが好適である)のようなモノーまたはポリーヒドロキシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル(親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である)のようなモノーまたはポリーアルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロブリオニル(proprionyl)アミノメチルのようなアシルアミノアルキル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Xからなる群から、前記常磁性イオンの原子価により選択される；およびkは、上記の式1に記載と同様であるが、最も好適には0である；およびM<sup>z+</sup>は、上記の式1に記載のような原子価zを有する元素の常磁性イオンである)に例示される。式2におけるx, yおよびzの原子価は、常磁性金属錯体中におけるそれらの総電荷量が常にゼロであるように同様に選択される。たとえば、もし前記の常磁性金属がガドリニウムであり、xはカルボン酸陰イオンであり、yがアンモニウム陽イオンであれば、その場合、式2由来前記両性イオン錯体は、z=3+, (4) x=-4, y=1+を有し、正味

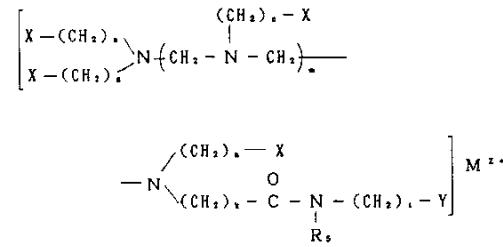
の全体の電荷はゼロとなるであろう。もし前記金属イオンがマンガンであれば、 $z = 2+$ 。 $(3) x = -3, y = 1+$ を有し、正味の全体の電荷はゼロとなるであろう。

本発明のその他の両性イオン錯体類は、下記の環状構造式3：



〔式中、R、基類は、同一または異なっていてもよく、水素、たとえばメチルまたはエチル（親油性を低下させるためにメチルが好適である）のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロビル（水溶性を増加させるためジヒドロキシプロビルが好適である）のようなモノーまたはポリーヒドロ

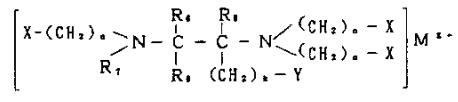
キシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル（親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である）のようなモノーまたはポリーアルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロピリオニル(proprionyl)アミノメチルのようなアシルアミノアルキルからなる群から選択される；およびx, y, z, n, mおよびkは、それぞれ、上記の式1に記載と同様である}によって、および開放鎖構造式4:



(式中、R<sub>1</sub> は、水素、たとえばメチルまたはエチル(親水性を低下させるためにメチルが好適である)のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロビル(水溶性を増加させるためヒドロキシプロビルが好適である)のようなモノーま

たはポリーアロキシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル（親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である）のようなモノーまたはポリーアルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロポリオニル（propionyl）アミノメチルのようなアシルアミノアルキルからなる群から選択される；および x, y, z, n, m および k は、それぞれ、上記の式 1 に記載と同様である；および t は、2 乃至 10 の範囲にある；その際、k および t は同一または異なっていてもよいが、好適には k は 1 でありかつ t は 2 である）によって、示される。

本発明のもうひとつの両性イオン錯体は、下記の開放  
錯式 5 :



(式中、R<sub>1</sub>基類は、同一または異なっていてもよく、水素、たとえばメチルまたはエチル(親油性を低下させるためにメチルが好適である)のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロビル(水溶性を増加させるためジヒドロキシプロビルが好適である)のようなモノーまたはポリーヒドロ

キシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル（親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である）のようなモノーまたはポリーアルコキシアルキル、および、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロブリオニル（*propionyl*）アミノメチルのようなアシルアミノアルキルからなる群から選択される； $x$ 、 $y$ 、 $z$ 、 $n$ および $k$ は、それぞれ、上記の式1に記載と同様である；および $R_1$ は、水素、たとえばメチルまたはエチル（親油性を低下させるためにメチルが好適である）のようなアルキル、たとえばフェニルのようなアリル、たとえばアセチルのようなアシル、ヒドロキシ、たとえばメトキシまたはエトキシのようなアルコキシル、たとえばヒドロキシメチルまたはジヒドロキシプロピル（水溶性を増加させるためジヒドロキシプロピルが好適である）のようなモノーまたはポリーヒドロキシアルキル、たとえばメトキシエチルまたはジメトキシメチル（親油性を低下させるためにジメトキシメチルが好適である）のようなモノーまたはポリーアルコキシアルキル、たとえばアセチルアミノメチルまたはプロブリオニル（*propionyl*）アミノメチルのようなアシルアミノアルキル、および $-(CH_2)_n-X$ からなる群から選択される）によって示される。

上記の 5 つの全式中において、好適な化合物類は、置換アルキル、アルコキシル、アリル、アシル、モノーま

## 特表平5-503107(12)

手続補正書(方式)

5.2. -9  
平成年月日

特許庁長官殿

1. 事件の表示 特願平3-517858号  
PCT/US91/06531

2. 発明の名称 新規磁気共鳴造影剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人  
名称 マリンクロッド・メディカル・  
インコーポレイテッド4. 代理人 郵便番号 105  
住所 東京都港区西新橋1丁目4番10号  
第3森ビル3階  
氏名(6647)弁理士 田澤博昭   
電話 03(3591)5095番

5. 補正命令の日付 平成5年2月2日

6. 補正の対象

(1) 明細書及び請求の範囲の翻訳文  
(2) 要約の翻訳文7. 補正の内容  
(1) 明細書及び請求の範囲の翻訳文の净書  
(内容に変更なし)  
(2) 要約の翻訳文の净書(内容に変更なし)

以上



## 国際調査報告

International Application No. PCT/US 91/06531

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classifications and IPC		
Int.Cl. 5	A 61 K 49/00	C 07 D 255/02
C 07 D 257/02	C 07 D 259/00	C 07 C 229/16
II. FIELDS SEARCHED		
Matters Documented Search?		
Classification System	Classification Search?	
Int.Cl. 5	A 61 K	C 07 C
C 07 D		
Documentary Search other than Matters Documented in the Excerpt from which Documentary are indicated in the Fields Search?		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passage <sup>12</sup>	Reference to Class No. <sup>13</sup>
X	WO,A,8602005 (NEW SALUTAR, INC.) 10 April 1986, see claims (cited in the application)	1.3
A	-----	2,4-21
X	WO,A,8602841 (NEW SALUTAR, INC.) 22 May 1986, see claims; figures 1-3 (cited in the application)	1.3
A	-----	2,4-21
A	US,A,4707453 (WAGNER et al.) 17 November 1987, see column 3, line 8 - column 4, line 7; column 6, line 45 - column 7, line 11	1-27
X	-----	1.3
11. Special categories of cited documents:		
* A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
** A document published on or after the International Filing Date which may show details on prior-claims or which is considered to be of interest in view of certain claims in the application for the International Patent or Utility Model or Patent or Utility Model or for a registered design or for a registered trademark or for a registered model		
- A document which may show details on prior-claims or which is considered to be of interest in view of certain claims in the application for the International Patent or Utility Model or Patent or Utility Model or for a registered design or for a registered trademark or for a registered model		
- A document referring to an end document, use, exhibition or other form of publication prior to the International Filing Date but later than the priority date thereof		
- A document published prior to the International Filing Date but later than the priority date thereof		
- A document which is the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Filing of the International Search Report	
20-01-1992	17 FEB 1992	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE	Mme N. KUIPER	

II. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category	Character of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Reference to Class No.
A	EP,A,0325762 (BRACCO INDUSTRIA CHIMICA) 2 August 1989, see claims	2,4-21
P,X	-----	1.3
P,A	WO,A,9012598 (MALLINCKRODT, INC.) 1 November 1990, see page 5, line 29 - page 9, line 37; claims 1-23	2,4-21
P,X	-----	1.3
P,A	WO,A,9103261 (MALLINCKRODT, INC.) 21 March 1991, see page 5, line 28 - page 6, line 12; claims	2,4-21
X	EP,A,0255421 (SCHERING AG) 3 February 1988, see examples 3,7; claims	1.3
A	-----	2,4-21
X	WO,A,9001024 (MALLINCKRODT, INC.) 8 February 1990, see page 8, lines 14-28; claims	1.3
A	-----	2,4-21

Form PCT/ISA/210 (envelope label) (January 2000)

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

<p><b>V. <input checked="" type="checkbox"/> OBSERVATION WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE<sup>1</sup></b></p> <p>The International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> <b>Claim numbers</b> <i>1, 2, 4-11 (Incompletely)</i> because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements in such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically because they relate to subject matter not required to be searched by the International Searching Authority.</p> <p><b>Remarks:</b> Although claims 8-10, 14, 15, 20 and 21 are directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> <b>Claim numbers</b> <i>2, 4-11 (Incompletely)</i> because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements in such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically because they are described claims and are not drafted in accordance with the general principles of patent law.</p> <p><b>Remarks:</b> The claims and their descriptions of PCT Rule 5.4(a)</p>	
<p><b>VI. <input type="checkbox"/> OBSERVATION WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING<sup>2</sup></b></p> <p>The International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> An only some of the reported additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all acceptable claims of the International application.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> An only some of the reported additional search fees were timely paid by the applicant, WO International search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> no reported additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the inventions that remained in the claims, as is required by claim number:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> An unacceptable claim(s) could be submitted without effort modifying an additional fee, the International Searching Authority did not accept payment of any additional fee.</p> <p><b>Remarks on Patent:</b></p> <p><input type="checkbox"/> the additional search fees were accompanied by applicant's request</p> <p><input type="checkbox"/> no further accompaniment of the payment of additional search fees</p>	

That entry lists the parent family members relative to the parent document cited in the above-mentioned international search report. The numbers are as recorded in the European Patent Office EPO file on 11/02/91. The European Patent Office is in no way liable for other particulars which are merely given for the purpose of information.

Parent document cited in search report	Publication date	Parent (family members)	Publication date
WO-A- 8602005	10-04-86	US-A- 4687650 DE-T- 3590496 EP-A- 0200750 GB-A, B 2177086 JP-T- 62501288 US-A- 4859451	18-08-87 19-02-87 12-11-86 14-01-87 21-05-87 22-08-89
WO-A- 8602841	22-05-86	US-A- 4687659 DE-T- 3590578 EP-A, B 0203962 GB-A, B 2181428 JP-T- 62501412 US-A- 4859451	18-08-87 29-01-87 10-12-86 23-04-87 11-06-87 22-08-89
US-A- 4707453	17-11-87	None	
EP-A- 0325762	02-08-89	AU-A- 2904789 WO-A- 8905802 EP-A- 0440606 JP-T- 3501848	19-07-89 29-05-89 14-08-91 25-04-91
WO-A- 9012598	01-11-90	AU-A- 5535090	16-11-90
WO-A- 9103261	21-03-91	US-A- 5011925 AU-A- 5535190	30-04-91 08-04-91
EP-A- 0255471	03-02-88	DE-A- 3625417 AU-B- 60149 AU-A- 7621267 JP-A- 6311468	11-02-88 18-12-90 04-08-88 22-02-88
WO-A- 9001024	08-02-90	AU-A- 3988589 EP-A- 0425571	19-02-90 08-05-91

For more details about this entry, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/92